



HU000227593B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **227 593**(13) **B1****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
**Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 00941**(22) A bejelentés napja: **1999. 01. 08.**(40) A közzététel napja: **2001. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2011. 09. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 471/04** (2006.01)**A61K 3147/09** (2006.01)**A61K 315/17** (2006.01)**A61K 315/19** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**C07D 405/04** (2006.01)**C07D 405/14** (2006.01)**C07D 417/04** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/EP 99/00048**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 9935146**

(30) Elsőbbségi adatok:

**9800569.7****1998. 01. 12.****GB**

(72) Feltaláló(k):

**Lackey, Karen Elizabeth, Research Triangle Park, North  
Carolina (US)****Carter, Malcolm Clive, Stevenage, Hertfordshire (GB)****Cockerill, George Stuart, Stevenage, Hertfordshire (GB)****Guntrip, Stephen Barry, Stevenage, Hertfordshire (GB)****Smith, Kathryn Jane, Stevenage, Hertfordshire (GB)**

(73) Jogosult(ak):

**Glaxo Group Limited, Greenford, Middlesex  
(GB)**

(74) Képviselő:

**Schläfer László, DANUBIA Szabadalmi és  
Védjegy Iroda Kft., Budapest**(54) **Fehérje tirozin kináz inhibitor hatású kinolin, kinazolin és pirido-pirimidin-származékok eljárás ezek előállítására, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

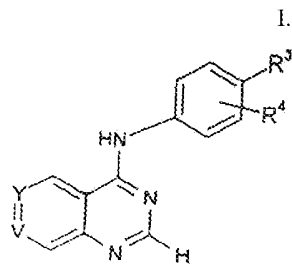
Y jelentése CR<sup>1</sup> és V jelentése N vagyY jelentése CR<sup>1</sup> és V jelentése CR<sup>2</sup>,R<sup>1</sup> jelentése CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar- általános képletű csoport, ahol

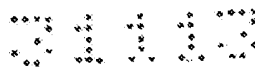
Ar jelentése furán vagy tiazol gyűrű, amelyek adott esetben egy vagy kettő halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport,R<sup>3</sup> jelentése benzilcsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenzilcsoport, benzoilcsoport, piridilmetil- csoport, piridilmetoxycsoport, fenoxycsoport, benziloxycsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenziloxycsoport vagy benzolszulfonilcsoport,R<sup>4</sup> jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, vagy az R<sup>4</sup> csoport hiányzik, ahol vagy (a) R<sup>3</sup> jelentése

3-fluorbenziloxicsoport és/vagy (b)  $R^4$  jelentése halogénatom és a fenil gyűrű 3-helyzetében található, és ahol a halogénatom fluoratom, klóratom vagy brómatom.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.





94/01

# NYOMDAPÉLDÁNY

3

MEGADÁS ALAPJÁUL  
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

## Fehérje tirozin kináz inhibitor hatású kinazolin- és pirido-pirimidin-származékok, eljárás ezek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány szubsztituált heteroaromás vegyületekre, ezek előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek alkalmazására vonatkozik. A találmány közelebbről olyan kinazolin- és piridopirimidin-származékokra vonatkozik, amelyek fehérje tirozin kináz gátló hatással rendelkeznek.

A fehérje tirozin kináz katalizálja a sejtnövekedés szabályozásában és a differenciálódásban résztvevő különböző peptidekben előforduló specifikus tirozil maradékok foszforilezését (A.F. Wilks: *Progress in Growth Factor Research*, **2**, 97-111 (1990); S.A. Courtneidge: *Dev. Supp.* **1**, 57-64 (1993); J.A. Cooper: *Semin. Cell Biol.*, **5(6)**, 377-387 (1994); R.F. Paulson: *Semin. Immunol.* **7(4)**, 267-277 (1995); A.C. Chan: *Curr. Opin. Immunol.*, **8(3)**, 394-401 (1996)). A fehérje tirozin kinázok durván receptor kinázokra (például EGFr, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr és FGFr) vagy nem-receptor kinázokra (például c-src, lck és zap70) oszthatók. A legtöbb ilyen kináz nem megfelelő vagy szabályozatlan aktiválása, vagyis a rendellenes fehérje tirozin kináz aktivitás, ami bekövetkezhet például túlzott expresszió vagy mutáció hatására, szabályozatlan sejtnövekedést eredményez.

A fehérje tirozin kinázok, így c-erbB-2, c-src, c-met, EGFr vagy PDGFr rendellenes aktivitása humán rosszindulatú daganatokat eredményez. A fokozott EGFr aktivitás például résztvesz a nem-kissejtes tüdő-, hólyag- és fej-, valamint nyakrákban, és a fokozott c-erbB-2 aktivitás résztvesz a mellkas-, petefészek-, gyomor- és hasnyálmirigyrákban. A fehérje tirozin kinázok gátlása ezért lehetőséget teremtene a fent említett daganatok gyógyítására.

Kimutatták, hogy a rendellenes fehérje tirozin kináz aktivitás résztvesz egy sor más betegségben is. Ezekre példaként említhető a pszoriázis (Dvir és munkatársai: *J. Cell. Biol.*, **113**, 857-865 (1991)), a fibrózis, ateroszklerózis, újbóli elzáródás (Buchdunger és munkatársai: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 2258-2262 (1991)), autoimmun betegség, allergia, asztma, transzplantáció kilökődés (Klausner és Samelson: *Cell*, **64**, 875-878 (1991)), gyulladás (Berkois: *Blood*, **79(9)**, 2446-2454 (1992)), trombózis (Salari és munkatársai: *FEBS*, **263(1)**, 104-108 (1990)) és idegrendszeri betegségek (Ohnishi és munkatársai: *Biochemistry*, **31**, 4034-4039 (1992)). A fenti betegségekben résztvevő meghatározott fehérje tirozin kinázok gátlása, így az újbóli elzáródásban résztvevő PDGF-R és a pszoriázisban résztvevő EGF-R gátlása új terápiás lehetőségeket biztosítana az ilyen rendellenességek kezelésére. A P56lck és zap 70 olyan betegségekben vesz részt, amelyekben a T-sejtek hiperaktívak, ilyenek a reumás ízületi gyulladás, autoimmun betegség, allergia, asztma és transzplantátum kilökődés. Az angiogenezis folyamata különböző betegségekkel társul (például tumor kialakulás, pszoriázis, reumás ízületi gyulladás) és kimutatták, hogy ez a folyamat különböző receptor tirozin kinázok hatásán keresztül szabályozható (L.K. Shawver: *DDT*, **2(2)**, 50-63 (1997)).

A találmány feladata olyan vegyületek kidolgozása, amelyek felhasználhatók a fehérje tirozin kináz aktivitása által közvetített betegségek, elsősorban a fent említett betegségek kezelésére.

Tumorerkezelés mellett a találmány szerinti megoldás lehetőséget teremt a fehérje tirozin kináz aktivitás által közvetített más rendellenességek kezelésére a megfelelő fehérje tirozin kináz aktivitás gátlásával, előnyösen szelektív gátlásával.

A fehérje tirozin kináz széles spektrumú gátlása nem mindig biztosít optimális kezelést például tumorok esetében, és bizonyos esetekben a kezelt betegre káros is lehet, mivel a fehérje tirozin kinázok lényeges szerepet töltenek be a sejtnövekedés normális szabályozásában.

A találmány feladata közelebbről olyan vegyületek kidolgozása, amelyek szelektíven gátolják a fehérje tirozin kinázokat, így az EGF<sub>r</sub>, c-erbB-2, c-erbB-4, c-met, tie-2, PDGF<sub>r</sub>, c-src, lck, zap70 és fyn enzimeket. Különösen jó hatás érhető el fehérje tirozin kinázok kis csoportjának specifikus gátlásával, például a c-erbB-2, c-erbB-4, EGF-R, lck és zap70 csoportból megválasztott két vagy több enzim gátlásával.

A találmány feladata továbbá olyan, a fehérje tirozin kinázok által közvetített betegségek kezelésére alkalmas vegyületek kidolgozása, melyek minimalizálják a nem-kívánt mellékhatásokat.

A találmány olyan heterociklusos vegyületekre vonatkozik, amelyek felhasználhatók fehérje tirozin kinázok által közvetített betegségek kezelésére, és elsősorban rák elleni hatásokkal rendelkeznek. Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek potenciális inhibitorai az olyan fehérje tirozin kinázoknak, mint például az EGF<sub>r</sub>, c-erbB-2, c-erbB-4, c-met, tie-2, PDGF<sub>r</sub>, c-src, lck, zap70 és fyn, és ezáltal az adott betegségek klinikai kezelésére felhasználhatók.

A találmány szerinti vegyületek közelebbről felhasználhatók humán rosszindulatú daganatok, elsősorban mellkas-, nem-kissejtes tüdő-, petefészek-, gyomor- és hasnyálmirigy-tumorok, például EGF-R vagy erbB-2 által közvetített tumorok kezelésére. A találmány szerinti vegyületek nagy hatékonyságot mutatnak például a c-erbB-2 fehérje tirozin kináz vonatkozásában, és ez a hatás gyakran nagyobb, mint az EGF receptor kinázzal szemben mutatott hatás, és így felhasználhatók c-erbB-2 által közvetített tumorok kezelésére. A találmány kiterjed azonban olyan vegyületekre is, amelyek nagy hatékonyságot mutatnak mind a c-erbB-2, mind az EGF-R receptor kinázok vonatkozásában, és így felhasználhatók tumorok széles körének kezelésére.

A találmány értelmében a fehérje tirozin kináz aktivitás által közvetített betegségek hatékonyan kezelhetők a megfelelő fehérje tirozin kináz aktivitás viszonylag szelektív gátlásával, és így a potenciális mellékhatások minimalizálásával.

A találmány tárgyát képezik tehát az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói vagy szolvátjai, a képletben

Y jelentése CR<sup>1</sup> és V jelentése N vagy

Y jelentése CR<sup>1</sup> és V jelentése CR<sup>2</sup>,

R<sup>3</sup> jelentése CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar- általános képletű csoport, ahol

Ar jelentése furán vagy tiazol gyűrű, amelyek adott esetben egy vagy kettő halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport,

R<sup>3</sup> jelentése benzilcsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenzilcsoport, benzilcsoport, piridilmetilcsoport, piridilmetoxycsoport, fenoxycsoport, benziloxycsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenziloxycsoport vagy benzilszulfonilcsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, vagy az R<sup>4</sup> csoport hiányzik,

ahol vagy (a) R<sup>3</sup> jelentése 3-fluorbenziloxycsoport és/vagy (b) R<sup>4</sup> jelentése halogénatom és a fenil gyűrű 3-helyzetében található,

és ahol a halogénatom fluoratom, klóratom vagy brómatom.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek szolvátjaira.

Az (I) általános képletű vegyületek alapvető gyűrűrendszere Y és V jelentésétől függően alakul ki. Közélebről, a lehetséges alapgyűrűrendszerek a (2) és (6) képlettel ábrázolhatók.

Látható továbbá, hogy a (2) képletű alapgyűrűrendszer esetében az  $R^1$  csoport a 6-helyzetben áll. A c-erbB-2 aktivitás szempontjából előnyösek azok a vegyületek, melyekben az  $R^1$  csoport a 6-helyzetben áll.

A 3 vagy több szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklusos. Előnyös az egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport. Egy adott alkilcsoport, így butilcsoport megnevezés esetén a hivatkozás az egyenes szénláncú (n-) izomerre vonatkozik. Analóg módon kell értelmezni az olyan általános kifejezéseket is, mint az alkoxics csoport, alkilaminocsoport és hasonló csoportok.

Az  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^5$  jelentésében megadott különböző csoportok értelmezése a következő:

A halogénatom lehet fluoratom, klóratom vagy brómatom, előnyösen fluoratom vagy klóratom.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport vagy terc-butilcsoport, előnyösen metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport vagy butilcsoport, különösen előnyösen metilcsoport.

Az 1-4 szénatomos alkoxics csoport lehet például metoxics csoport, etoxics csoport, n-propoxics csoport, izopropoxics csoport, n-butoxics csoport, izobutoxics csoport, szek-butoxics csoport vagy terc-butoxics csoport, előnyösen metoxics csoport, etoxics csoport, propoxics csoport, izopropoxics csoport vagy butoxics csoport, különösen előnyösen metoxics csoport.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, melyek képletében Y jelentése  $CR^1$  és V jelentése  $CR^2$  ((2) alapgyűrűrendszer).

Különösen előnyösek továbbá azok a vegyületek, melyek képletében Y jelentése  $CR^1$  és V jelentése N ((6) alapgyűrűrendszer).

$R^2$  előnyös jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

$R^2$  különösen előnyös jelentése hidrogénatom vagy metoxics csoport.

$R^2$  előnyös jelentése továbbá halogénatom, különösen előnyösen fluoratom.

Ar előnyös jelentése egy halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált fent megadott csoport.

Ar különösen előnyös jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fent megadott csoport.

Ar előnyös jelentése továbbá szubsztituálatlan fent megadott csoport.

Ar különösen előnyös jelentése ezen belül szubsztituálatlan furángyűrű vagy tiazolgyűrű.

A  $CH_3SO_2CH_2CH_2NHCH_2$  oldallánc tetszőleges helyzetben kapcsolódik az Ar csoporthoz. Hasonlóképpen, az  $R^1$  csoport az öt hordozó szénatomhoz az Ar csoport bármely tetszőleges helyzetéből kapcsolódhat.

Abban az előnyös esetben, amikor Ar jelentése furángyűrű, a  $CH_3SO_2CH_2CH_2NHCH_2$  oldallánc a furángyűrű 4-helyzetében kapcsolódik, és az  $R^1$  csoportot hordozó szénatomhoz tartozó kötés a furángyűrű 2-helyzetéből indul ki.

Egy másik előnyös esetben, amikor Ar jelentése furángyűrű, a  $CH_3SO_2CH_2CH_2NHCH_2$  oldallánc a furángyűrű 3-helyzetében kapcsolódik, és az  $R^1$  csoportot hordozó szénatomhoz tartozó kötés a furángyűrű

2-helyzetéből indul ki.

Egy másik előnyös esetben, amikor Ar jelentése furángyűrű, a  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$  oldallánc a furángyűrű 5-helyzetében kapcsolódik, és az  $\text{R}^1$  csoportot hordozó szénatomhoz kapcsolódó kötés a furángyűrű 2-helyzetéből indul ki.

Egy másik előnyös esetben, amikor Ar jelentése tiazolgyűrű, a  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$  oldallánc a tiazolgyűrű 2-helyzetében kapcsolódik, és az  $\text{R}^1$  csoportot hordozó szénatomhoz kapcsolódó kötés a tiazolgyűrű 4-helyzetéből indul ki.

$\text{R}^3$  előnyös jelentése benzilcsoport, piridilmetilcsoport, fenoxicsoport, benziloxicsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenziloxicsoport és benzilszulfonilcsoport.

$\text{R}^3$  különösen előnyös jelentése benziloxicsoport, fluorbenziloxicsoport (elsősorban 3-fluorbenziloxicsoport), benzilcsoport, fenoxicsoport vagy benzolszulfonilcsoport.

$\text{R}^3$  különösen előnyös jelentése továbbá brómbenziloxicsoport (elsősorban 3-brómbenziloxicsoport).

Egy másik előnyös esetben az  $\text{R}^4$  csoport hiányzik.

Egy másik előnyös esetben  $\text{R}^4$  jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, elsősorban klóratom, fluoratom vagy metoxicsoport.

Ezen belül  $\text{R}^4$  különösen előnyös jelentése halogénatom, elsősorban 3-fluoratom.

Különösen előnyös ezen belül, amikor a fenil gyűrű az  $\text{R}^4$  csoporttal együtt metoxifenilcsoportot, fluorfenilcsoportot vagy klórfenilcsoportot képez.

Ezen belül előnyös, amikor a fenil gyűrű az  $\text{R}^4$  csoporttal együtt metoxifenilcsoportot vagy fluorfenilcsoportot képez.

Különösen előnyös továbbá, amikor a fenil gyűrű az  $\text{R}^3$  és  $\text{R}^4$  csoportokkal együtt (3-fluorbenziloxi)-fenilcsoportot képez.

Különösen előnyös továbbá, amikor a fenil gyűrű az  $\text{R}^3$  és  $\text{R}^4$  csoportokkal együtt (3-fluorbenziloxi)-3-metoxifenilcsoportot képez.

Különösen előnyös továbbá, amikor a fenil gyűrű az  $\text{R}^3$  és  $\text{R}^4$  csoportokkal együtt 3-fluorbenziloxi-3-klórfenilcsoportot, benziloxi-3-klórfenilcsoportot, (benziloxi)-3-fluorfenilcsoportot vagy (3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenilcsoportot képez.

Az előnyös találmány szerinti vegyületekre példaként említhetők a következők:

4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

N-{4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-{4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-3-metoxifenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-{4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-3-metoxifenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-{4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-{4-(benziloxi)-3-fluorfenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-{3-fluor-4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-{3-fluor-4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-(3-fluor-4-benziloxi-fenil)-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-(3-klór-4-benziloxi-fenil)-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-{3-klór-4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

és ezek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

A találmány szerinti vegyületekre további előnyös példaként említhetők meg az alábbi 1-9. listában felsorolt vegyületek:

1. lista

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-5-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-5-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-2-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-2-il)-kinazolin-4-il)-amin,

2. lista

(4-benziloxi-3-klórfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-benziloxi-3-fluorfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

3. lista

(4-benziloxi-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-benziloxi-3-fluorfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

4. lista

(4-benziloxi-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin,

5. lista

(4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-kinazolin-4-il)-amin,

(4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furán-2-il)-kinazolin-4-il)-amin,

6. lista

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

7. lista

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,



N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

8. lista

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

9. lista

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,

és ezek sói vagy szolvátjai, elsősorban farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai.

Különösen előnyös találmány szerinti vegyületek a következők:

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etil)amino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,

N-(4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil)-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,  
 N-(3-fluor-4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil)-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,  
 N-(3-fluor-4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil)-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin,  
 N-(3-fluor-4-benziloxifenil)-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-4-furil]-4-kinazolin-amin,  
 N-(3-klór-4-benziloxifenil)-6-[2-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-4-furil]-4-kinazolin-amin,  
 N-(3-klór-4-[(3-fluorbenzil)-oxi]-fenil)-6-[5-({[2-(metánszulfonil)-etil]-amino}-metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin,

és ezek sói vagy szolvátjai, elsősorban farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai.

Egyes (I) általános képletű vegyületek sztereoizomer formákban fordulhatnak elő (például egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak vagy cisz/transz izomériát mutathatnak). Az oltalmi kör kiterjed az egyes sztereoizomerekre (enantiomerekre és diasztereoizomerekre) és ezek elegyeire. Hasonlóképpen, az (I) általános képletű vegyületek a képletben mutatott formától eltérő tautomer formákban is előfordulhatnak, és az oltalmi kör ezekre is kiterjed.

A találmány szerinti vegyületek sói lehetnek például az (I) általános képletben található nitrogénatomból származó savaddíciós sók. A terápiás hatékonyság a fenti definiált találmány szerinti vegyületből származó csoporton alapszik, és a másik komponens típusa terápiás és profilaktikus szempontból kevésbé fontos, bár előnyök a farmakológiailag alkalmazható komponensek. A farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sókra példaként említhetők az ásványi savakból és szerves savakból származó sók, ahol az ásványi sav lehet például hidrogénklorid, hidrogénbromid, foszforsav, metafoszforsav, salétromsav és kénsav, míg a szerves sav lehet például borkósav, ecetsav, trifluorecetsav, citromsav, almasav, tejsav, fumársav, benzoecsv, glikolsav, glükonsav, szukcinsav, metánszulfonsav és arilszulfonsav, így p-toluolszulfonsav.

A találmány értelmében a találmány szerinti vegyületek előállíthatók, ha

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

Y' jelentése CL' és V' jelentése N vagy

Y' jelentése CL' és V' jelentése CR<sup>2</sup>, ahol

R<sup>2</sup> jelentése a fenti,

L és L' jelentése lehasadó csoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fenti,

melynek során (IV) általános képletű vegyületet kapunk, és

(b) a (IV) általános képletű vegyületet megfelelő egy vagy több reagenssel reagáltatva az L' lehasadó csoportot R<sup>1</sup> csoportra cseréljük, és

(c) kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet megfelelő egy vagy több reagenssel más (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Alternatív módon, a (II) általános képletű vegyületet megfelelő reagenssel reagáltatva az L' lehasadó csoportot R<sup>1</sup> csoportra cseréljük, és az így kapott (V) általános képletű vegyületet reagáltatjuk a (III) általános kép-

letű vegyülettel, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet más (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az utóbbi eljárás egyik változatában az (V) általános képletű vegyületet, a képletben Y, V és L jelentése a fenti, úgy állítjuk elő, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, a képletben V' és Y' jelentése a fenti, megfelelő reagenssel reagáltatva az L' lehasadó csoportot R<sup>1</sup> csoportra cseréljük, és így (VII) általános képletű vegyületet kapunk, majd ezt követően beépítjük az L lehasadó csoportot. Ennek során például klóratom építhető be megfelelő 3,4-dihidropirimidonnal történő reagáltatással széntetraklorid/trifenilfoszfin jelenlétében megfelelő oldószerben.

Az R<sup>1</sup> csoport bevihető az alapgyűrűrendszerre a megfelelő lehasadó csoport helyettesítésével. Ez megvalósítható például úgy, hogy a megfelelő aril- vagy heteroaril-sztannán-származékot a gyűrű megfelelő helyzetében L' lehasadó csoportot hordozó (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy, hogy

(a) egy (IV) általános képletű vegyületet megfelelő egy vagy több reagenssel egy (VIII) általános képletű vegyületté alakítunk, a képletben

Y'' jelentése CT és V'' jelentése N vagy

Y'' jelentése CT és V'' jelentése CR<sup>2</sup>, ahol

R<sup>2</sup> jelentése a fenti és

T jelentése megfelelő funkcionális csoport,

és

(b) a T csoportot megfelelő egy vagy több reagenssel R<sup>1</sup> csoporttá alakítjuk, és

(c) kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet megfelelő egy vagy több reagenssel más (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Az egyik változatban T jelentése fent definiált Ar csoport, amely formilcsoportot (CHO) hordoz.

Ha T jelentése formilcsoportot hordozó Ar csoport, akkor a vegyület ((VIIIa) képlet) könnyen előállítható a megfelelő, dioxolanilcsoporttal szubsztituált vegyületből ((VIIIb) képlet), amit például savas hidrolízissel végzünk. A dioxolanilcsoporttal szubsztituált vegyület előállítható, ha egy (IV) általános képletű vegyületet a lehasadó csoportnak a dioxolanil gyűrűt hordozó csoportra történő lecserélésére alkalmas reagenssel kezelünk. Reagensként alkalmazható például megfelelő heteroaril-ón-származék.

Az eljárás során például a T helyén formilcsoportot hordozó Ar csoportot tartalmazó (VIIIa) általános képletű vegyületet CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> képletű vegyülettel reagáltatjuk. Az eljárás részét képezi előnyösen egy redukív aminálás, amit megfelelő redukálószerrel, például nátriumtriacetoxi-bórhidriddel végzünk.

Eljárhatunk úgy is, hogy a T helyén CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> vagy CH<sub>3</sub>SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> csoportot hordozó Ar csoportot tartalmazó (VIIIc) általános képletű vegyületet oxidálunk. Az (I) általános képletű vegyületet eredményező oxidálást a szokásos módon végezzük, például szerves peroxid, így perecetsav vagy metaklórbenzoesav alkalmazásával, vagy szervetlen oxidálószer, így oxon alkalmazásával. A T helyén CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> vagy CH<sub>3</sub>SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> képletű csoportot hordozó Ar csoportot tartalmazó (VIIIc) általános képletű ve-

gyűletek előállíthatók a fent ismertetett eljárással analóg reakcióval, melynek során a T helyén formilcsoportot hordozó Ar csoportot tartalmazó (VIIIa) általános képletű vegyületet  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  vagy  $\text{CH}_3\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  képletű vegyülettel reagáltatunk.

Alternatív módon egy fentibez analóg reakciósorozat alkalmazható, amelyben az  $\text{R}^1$  csoport bevitelét az alapgyűrűrendszerbe a (III) általános képletű vegyülettel történő kapcsolás előtt végezzük.

Egy másik alternatív eljárás során a T csoportot  $\text{R}^1$  csoporttá alakítjuk a szubsztituált heterociklusos rendszer megfelelő reagensekkel történő *de novo* szintézisével. Az eljárásban szakember számára ismert és standard szintetikus módszereket alkalmazunk a heterociklusos gyűrűrendszer felépítéséhez.

Igy például, abban az esetben, ha T jelentése halogénketoncsoport, mint ez az A reakcióvázlat szerinti (IX) általános képletű vegyületnél látható, a kapcsolást megfelelő N-védett tioamiddal (B reakcióvázlat szerinti (XI) általános képletű vegyület) végezzük, melynek során (X) általános képletű, nitrogénatomján védett, aminocsoportján szubsztituált tiazol-származékot kapunk.

Az A reakcióvázlatban példászerűen  $\text{R}^1$  helyén szubsztituált tiazolgyűrűt tartalmazó származékok előállítását mutatjuk be, ahol

Hal<sup>1</sup> jelentése halogénatom, előnyösen jódatom,

U jelentése (a) általános képletű csoport, ahol  $\text{R}^3$  és  $\text{R}^4$  jelentése a fenti,

P<sup>1</sup> jelentése a (XI) általános képletben megfelelő védőcsoport, így trifluorkarbonilcsoport.

A tiazolgyűrűrendszer előállításához alkalmazott, megfelelően szubsztituált tioamid kapcsolóreagens előállítását a B reakcióvázlat mutatja, ahol a (XIV), (XV) és (XVIa) általános képletű vegyületekben szereplő trifluorkarbonil védőcsoport az A reakcióvázlatban szereplő P<sup>1</sup> csoport ekvivalense.

Alternatív módon a fenti reakciósorozatot úgy valósítjuk meg, hogy az  $\text{R}^1$  csoport bevitelét az alapgyűrűrendszerbe a (III) általános képletű vegyülettel történő kapcsolás előtt végezzük.

Az ismertetett eljárással analóg módon állíthatók elő más szubsztituált tioamid-származékok is.

Általában úgy járunk el, hogy az  $\text{R}^2$  szubsztituens már jelen van az alapgyűrűrendszerben az  $\text{R}^1$  csoport vagy az anilincsoport kialakításakor. Ha  $\text{R}^2$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor bizonyos körülmények között szükség lehet a csoport megvédésére az  $\text{R}^1$  és anilino szubsztituensek bevitelét célzó reakciólépések megvalósítása előtt. Külön megemlítjük azt az esetet, amikor  $\text{R}^2$  jelentése hidroxilcsoport, amikor is a következő reakciólépésekben történő részvételt megakadályozó védőcsoportként alkalmazható például 2-metoxietoximetil-étercsoport (MEM) vagy nagy térkitöltésű szilil védőcsoport, így terc-butildifenilszililcsoport (TBDPS).

A megfelelő védőcsoportok, ezek bevitelének és eltávolítása szakember számára ismert. A védőcsoportok és alkalmazásuk részletes ismertetése megtalálható a T.W. Greene és P.G.M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. kiadás, John Wiley and Sons, New York, USA (1991) kézikönyvben.

Az L és L' helyén álló lehasadó csoport szakember számára szintén ismert. Példaként említhető a halogénatom, így fluor-, klór-, bróm- és jódatom, a szulfoniloxicssoport, így metánszulfoniloxi- és toluol-p-szulfoniloxicssoport, valamint az alkoxicssoport és trifláts csoport.

A (III) általános képletű vegyülettel történő kapcsolás előnyösen megvalósítható megfelelő inert oldószerben, amire példaként említhető az 1-4 szénatomos alkanol, így izopropanol, a halogénezett szénhidrogén, éter, aromás szénhidrogén és dipoláros aprotikus oldószer, így acetone, acetonitril vagy DMSO. A kapcsolást a

szokásos hőmérsékleten, például 0-150 °C közötti, előnyösen 10-120 °C közötti, különösen előnyösen 50-100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A reakciót kívánt esetben bázis jelenlétében valósítjuk meg. Bázisként alkalmazhatók szerves aminok, így trietilamin, valamint alkáliföldfémkarbonátok, -hidridek vagy -hidroxidok, így nátrium- vagy káliumkarbonát, -hidrid vagy -hidroxid.

Az (I) általános képletű vegyületet az eljárás során só formájában kapjuk. HL általános képletű sav alkalmazása esetén, a képletben L jelentése a fenti. A vegyület szabad bázis formájában is előállítható, ha a sőt fent említett bázissal reagáltatjuk.

A fent említett (II) és (III) általános képletű vegyületek, az R<sup>1</sup> csoport beviteléhez alkalmazott reagensek, valamint a T csoportnak R<sup>1</sup> csoporttá történő átalakításához alkalmazott reagensek könnyen beszerezhetők, vagy szakember számára ismert módszerekkel könnyen előállíthatók.

A kapott (I) általános képletű vegyületek a megfelelő szubsztituensek kémiai transzformálásával más (I) általános képletű vegyületekké alakíthatók (például J. March: *Advanced Organic Chemistry*, III. kiadás, Wiley Interscience (1985)).

Hasonló kémiai transzformációk ugyanígy felhasználhatók valamely releváns intermediernak más intermediterré történő átalakításához az (I) általános képletű vegyület előállítását célzó utolsó reakciólépés előtt. Ez azt jelenti például, hogy az egyik (III) általános képletű vegyületet más (III) általános képletű vegyületté alakítjuk a reagáltatás előtt.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói rák elleni hatással rendelkeznek, amit igazol a c-erbB-2, c-erbB-4 és/vagy EGF-R enzimekre gyakorolt fehérje tirozin kináz inhibitor hatás, és az olyan sejtvonalakra gyakorolt hatás, melyek növekedése függ a c-erbB-2 vagy EGF-r tirozin kináz aktivitástól.

A találmány értelmében ezért az (I) általános képletű vegyületek és ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai felhasználhatók a gyógyszeres terápiában, elsősorban fehérje tirozin kináz aktivitás által közvetített betegségek, így humán rosszindulatú daganatok, és más fent említett betegségek kezelésére. A találmány szerinti vegyületek különösen előnyösen alkalmazhatók a rendellenes c-erbB-2 és/vagy EGF-r aktivitás által okozott betegségek, így mell-, petefészek-, gyomor-, hasnyálmirigy-, nem-kissejtes tüdő-, húgyhólyag-, fej- és nyakdaganatok, valamint pszoriázis kezelésére.

A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása terápiában.

A találmány tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása rák és rosszindulatú tumor kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása pszoriázis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány szerinti vegyületek és ezek sói vagy szolvátjai adagolhatók önmagukban kemikáliaként, de az adagolást előnyösen gyógyszerkészítmény formájában végezzük.

Ennek megfelelően, a találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza egy vagy több gyógyszerészeti hordozóanyag vagy segédanyag mellett.

A gyógyszerkészítmény kiszerezhető dózisegység formájában, amely meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz. A hatóanyag mennyisége az ilyen dózisegységben például 0,5 mg és 1 g közötti, előnyösen 70-700 mg közötti, különösen előnyösen 5-100 mg közötti, ahol az (1) általános képletű vegyület pontos mennyisége függ a kezelt betegségtől, az adagolás módjától és a kezelt beteg korától, testtömegétől és állapotától.

A gyógyszerkészítményt az adagolás módjától függően szereljük ki, amire példaként említhető az orális (így bukkális vagy szublingvális), rektális, nazális, topikális (így bukkális, szublingvális vagy transzdermális), vaginális és parenterális (így szubkután, intramuszkuláris, intravénás vagy intradermális) adagolás. A készítményeket a gyógyszerészetben szokásos módszerekkel állítjuk elő, melynek során általában úgy járunk el, hogy a hatóanyagot a hordozóval vagy segédanyaggal érintkeztetjük.

Az orálisan adagolható gyógyszerkészítményre példaként említhető a kapszula, tablettá, por, granulátum, vizes vagy nem-vizes folyadékban felvett oldat vagy szuszpenzió, ehető hab vagy olaj-a-vízben típusú vagy víz-az-olajban típusú emulzió.

A transzdermális adagolás megvalósítható például bőrtapasszal, amely hosszabb időn keresztül megfelelő kontaktusban marad az epidermisszel. A hatóanyag a tapaszról felszabadítható iontoforézis segítségével, amit általánosan ismert a *Pharmaceutical Research*, **36**, 318 (1986).

A topikális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítményre példaként említhető a kenőcs, krém, szuszpenzió, lotion, por, oldat, paszta, gél, permet, aeroszol és olaj.

A szem és más külső szövetek, így száj vagy bőr kezelésére alkalmazható például a topikális kenőcs vagy krém. Kenőcs előállításához a hatóanyaghoz paraffinos vagy vízzel elegyedő kenőcsalapot adunk. Alternatív módon, a hatóanyag kiszerezhető krém formájában olaj-a-vízben típusú vagy víz-az-olajban típusú krém alap alkalmazásával.

A szem kezelésére alkalmas topikális készítményként említhető a szemcsepp, melynek előállításához a hatóanyagot megfelelő hordozóban, előnyösen vizes oldószerben oldjuk vagy szuszpendáljuk.

A száj helyi kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény a szopogató tablettá, pasztilla vagy szájvíz.

Rektális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény például a szuppozitórium vagy beöntés.

Nazális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény például szilárd hordozóanyag esetén a durva porté-készítmény, melynek szemcsemérete előnyösen 20-5000 µm, amit felszívással, vagyis az orrüregbe történő gyors inhalálással adagolunk az orrhoz közel tartott tartóedényből. Folyékony hordozóanyag esetén a készítmény előnyösen orrspray vagy orrcsepp, ami lehet vizes vagy olajos oldat.

Az inhalálással adagolt gyógyszerkészítményre további példaként említhető a finoman elosztott por vagy permet, melynek előállításához különböző típusú és meghatározott dózist adagoló aeroszolok, permetezőök vagy belélegzők alkalmazhatók.

Vaginális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény például a pesszárium, tampon, krém, gél, paszta, hab vagy spray készítmény.

Parenterális adagolásra alkalmazható gyógyszerkészítmény például a vizes vagy nem-vizes steril injekciós oldat, amely további segédanyagként tartalmazhat antioxidánst, pufferanyagot, baktericid hatóanyagot és oldásközvetítőt, valamint izotonizálószeret, és szuszpenzió esetében szuszpendálószeret és vastagítószeret. A készítmény kiszerezhető dózisegység formájában vagy több dózist tartalmazó tartóedényben, például lezárt ampul-

lában és fiolában, ami tárolható liofilizált formában, amikor is a steril folyékony hordozóanyagot, például injekciós célra alkalmas vizet közvetlenül a felhasználás előtt adagoljuk. Az azonnali felhasználásra alkalmas injekciós oldat és szuszpenzió előállítható steril porkészítményből, granulátumból és tablettából.

A dózisegység formájában kisserelt készítmény a hatóanyagot a napi dózisonak vagy ennél nagyobb vagy kisebb dózisonak megfelelő mennyiségben tartalmazza.

A gyógyszerkészítmény a fent említett komponensek mellett tartalmazhat bármely gyógyszerészeti szokásos anyagot a készítmény típusától függően. Így például az orális adagolásra alkalmas készítmény tartalmazhat ízesítőszeret.

A találmány szerinti vegyületek, ezek sói vagy szolvátjai felhasználhatók humán betegek és állatok, elsősorban emlős állatok kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek és ezek sói vagy szolvátjai terápiásan hatékony mennyisége különböző faktoroktól függ, amire példaként említhető a kezelt beteg kora és testtömege, a kezelt betegség és annak súlyossága, a készítmény típusa és az adagolás módja. A hatékony mennyiséget a kezelőorvos könnyen megállapíthatja. A találmány szerinti vegyületek hatékony mennyisége a neoplasztikus növekedés, például vastagbél- vagy mellkasrák kezelésében általában 0,1-100 mg/kg testtömeg, előnyösen 1-10 mg/kg testtömeg naponta. Így egy 70 kg-os felnőtt beteg esetében a napi dózis általában 70-700 mg, és ez a mennyiség adagolható naponta egyszer vagy több részletre, így 2, 3, 4, 5 vagy 6 részletre osztva. A találmány szerinti sók vagy szolvátok hatékony mennyisége kifejezhető a hatóanyagra önmagára vonatkoztatott hatékony mennyiség arányában. Megjegyezzük, hogy a fent említett egyéb betegségek kezelésére hasonló dózisok használhatók.

A találmány szerinti vegyületek és ezek sói vagy szolvátjai adagolhatók önmagukban vagy más, terápiás szerekekkel kombinálva, mely terápiás szerekek alkalmasak a fent említett állapotok kezelésére. Így például, rák elleni terápia esetén kombinációs partnerként alkalmazhatók más kemoterápiás szerekek, hormonok és antitestek. Az ilyen kombinációs terápiában legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját adagoljuk legalább egy másik hatóanyag mellett. Az (I) általános képletű vegyület és a másik hatóanyag adagolható együtt vagy egymástól külön egyszerre vagy egymás utáni sorrendben. Az (I) általános képletű vegyület és a másik hatóanyag mennyiségét és adagolását egymáshoz viszonyított ütemezését az elérni kívánt kombinált terápiás hatástól függően választjuk meg.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

A példákban az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumokat 500 MHz értéken vettük fel Bruker AMX500 spektrofotométeren vagy 300 MHz-en vettük fel Bruker spektrofotométeren, vagy 250 MHz-en vettük fel Bruker AC250 vagy Bruker AM250 spektrofotométeren, vagy 300 vagy 400 MHz-ben vettük fel Varian Unity Plus NMR spektrofotométeren. A J értékeket Hz egységekben adjuk meg. A tömegspektrum adatokat a következő berendezések valamelyikén vettük fel: VG Micromass Platform (elektrospray pozitív vagy negatív), HP5989A Engine (termospray pozitív) vagy Finnigan-MAT LCQ (ioncsapda) tömegspektróméter. A nem-izolálható vagy a teljes jellemzéshez nem stabil intermedierek tisztaságának azonosításához és a reakció lefutásának követéséhez analitikai vékonyrétegekromatográfiás (VRK) módszert alkalmazunk. Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a vizsgálatot szilikagélen (Merck Silicagel 60 F254) végezzük. Ellenkező értelmű megjelölés hiányában a vegyületek tisztítá-

sához alkalmazott oszlopkromatográfiás eljárást Merck Silicagel 60 (típuszám: 1.09385, szemcseméret 0,07-0,04 mm) végezzük, és a megadott oldószerrendszert nyomás alatt alkalmazzuk.

Petroléterként 40-60 °C vagy 60-80 °C forráspont tartományú frakciót használunk.

Az éter rövidítés jelentése dietiléter.

A DMSO jelentése dimetilszulfoxid.

A THF jelentése tetrahydrofuran.

A HPLC jelentése nagynyomású folyadékkromatográfia.

NMM jelentése N-metilmorfolin.

Az alkalmazott preparatív módszerek megismerhetők a WO 96/09294, WO 97/03069, WO 97/13771, WO 95/19774, WO 96/40142 és WO 97/30034 számú iratokból, melyekből megismerhetők az ismertetett intermedierektől eltérő más megfelelő intermedierek is.

A (2) vagy (6) alapgyűrűrendszerrel rendelkező vegyületek vonatkozásában a technika állásából ismert vagy a leírásban ismertetett előállítási eljárások megfelelő módon adaptálhatók más alapgyűrűrendszerek előállításához.

#### Általános eljárások:

##### (A) Amin reakciója 4-klórpirimidinyűrűt vagy 4-klórpimidinyűrűt tartalmazó biciklusos rendszerrel

Az adott esetben szubsztituált biciklusos rendszert és a meghatározott amint megfelelő oldószerben (el-lenkező értelmű megjelölés hiányában általában acetonitrilben vagy etanolban, 2-propanolban vagy DMSO-ban) összekeverjük, és felforraljuk. A refluxálást a reakció befejeződéséig (VRK) folytatjuk, majd a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni. A kapott szuszpenziót hígítjuk, például acetonnal, és a szilárd anyagot szűrjük, mossuk, például felesleges mennyiségű acetonnal, és 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. A terméket hidroklorid só formájában kapjuk. A szabad bázis előállításához (például további reakcióhoz) a terméket bázissal, például trietilamminnal reagáltatjuk, majd kívánt esetben kromatográfiásan tisztítjuk.

##### (B) Az (A) eljárás termékének reagáltatása heteroaril-ön reagenssel

Az (A) eljárás termékét (amely megfelelő lehasadó csoportot, így klór-, bróm- vagy jódatomot vagy trifláts csoportot tartalmaz) heteroaril-ön-vegyülettel és megfelelő palládium katalizátorral, így bisz(trifenilfosz-fin)palládium-kloriddal vagy 1,4-bisz(difenilfoszfino)butánpalládium(II)-kloriddal (C.E. Housecroft és munkatársai: *Inorg. Chem.*, **30(1)**, 125-130 (1991)) és más megfelelő adalékanyaggal (így diizopropiletillamminnal vagy lítiumkloriddal) száraz dioxánban vagy más megfelelő oldószerben (például DMF) nitrogén atmoszférában refluxáljuk a reakció befejeződéséig. A reakcióelegyet általában szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk.

##### (C) 1,3-Dioxolán-2-íl védőcsoport eltávolítása az aldehid felszabadításához

Az 1,3-dioxolán-2-íl-csoportot tartalmazó vegyületet megfelelő oldószerben, például THF, szuszpendáljuk, és sósavval (vizes oldat, például 2 n vagy dioxános oldat, például 4 mól/l) kezeljük, és szobahőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig (VRK vagy LC/MS analízis). Az elegyet általában vízzel hígítjuk, és a csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, és szárítjuk.

##### (D) Aldehid reakciója aminnal redukzív aminálás közben

Az aldehidet (például a (C) eljárás termékét) és a megfelelő primer vagy szekunder amint megfelelő oldószerben (például diklórometánban) kevertetjük jégecet (és adott esetben 4A molekulárszűrő) jelenlétében mint-



egy 1 órán keresztül. Ezután hozzáadjuk a megfelelő redukálószer (így nátrium-tri(acetoxi)-bórhidridet), és az elegyet nitrogén atmoszférában kevertetjük a reakció befejeződéséig (HPLC vagy VRK). A kapott elegyet vizes lúgoldattal (például nátrium- vagy káliumkarbonát oldatával) mossuk, megfelelő oldószerrel, például diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan vagy Bond Elut hordozón tisztítjuk. Kívánt esetben az izolált anyag hidroklorid sóvá alakítható például éteres hidrogénklorid alkalmazásával.

(E) Megfelelően szubsztituált tioamid előállítására alkalmas reakciósorozat

E-1 Aminoszulfid és klóracetonitril reakciója

Az aminoszulfid és megfelelő bázis, így nátriumhidrogénkarbonát vagy nátriumkarbonát megfelelő oldószerben (általában acetonitril, de alkalmazható DMF vagy dioxán is) felvett elegyéhez kevertetés közben klóracetonitrilt csepegtetünk. A kapott reakcióelegyet a reakció befejeződéséig refluxáljuk, majd a szilárd anyagot szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. Így a megfelelő aminonitrilt kapjuk.

E-2 Aminonitril védeése trifluoracetamiddal

Az aminonitril (például az A eljárás terméke) és amin bázis, így trietilamin vagy NMM, megfelelő oldószerben (például diklórmetán) felvett oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és trifluoacetsavanhidridet csepegtetünk hozzá. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig, majd vízzel hígítjuk, és megfelelő oldószerrel (például diklórmetánnal) extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, és bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítva megfelelő trifluoracetamidot kapunk.

E-3 Cianoszulfid oxidálása

A szulfid (például az E-1 lépés reakcióterméke) megfelelő oldószerben (általában metanol/víz 2:1 elegye, de alkalmazható diklórmetán is) felvett oldatát 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadjuk az oxidálószer (általában oxon, de alkalmazható MCPBA is). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig, majd a szerves oldószerrel eltávolítjuk, a maradékot vízzel hígítjuk, és megfelelő oldószerrel (például diklórmetán) extraháljuk. A szerves fázist szárítva és bepárolva a megfelelő cianoszulfont kapjuk.

E-4 Tioamid előállítása

A cianoszulfon (például az E-3 lépés reakcióterméke) és egy szerves bázis (például trietilamin) THF-ben felvett oldatához hidrogénszulfid gázt adagolunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig, majd bepároljuk, és a maradékot hexánnal elkeverjük.

(F) Adott esetben szubsztituált tiazol előállítására szolgáló reakciósorozat

F-1 Vinilón-vegyület reagáltatása az (A) eljárás termékével

Adott esetben szubsztituált biciklusos 4-anilínopirimidin-származék, tributil(1-etoxivinil)-on (1-5 molekviivalens) és megfelelő palládium katalizátor (0,03-0,1 molekviivalens), így bisz(trifenilfoszfín)-palládium(II)-klorid vagy tetrakisz(trifenilfoszfín)-palládium(0) elegyét megfelelő oldószerben (általában acetonitril, de alkalmazható DMF vagy dioxán is) a reakció befejeződéséig kevertetés közben refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot dietiléterrel elkeverjük, és így a megfelelő biciklusos pirimidinvinilétert kapjuk.

F-2 Az F-1 lépés reakciótermékének reagáltatása brómozószerrel

Biciklusos pirimidinviniléter (így F-1 lépés reakcióterméke) és egy ekvivalens brómozószer, így N-bróm-

szukcinimid vagy bróm megfelelő oldószerben (általában 10 % vizes THF vagy diklórmetán) felvett elegyét 0 °C hőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig. A reakcióelegyet ezután vízmentes magnéziumsulfáton szárítjuk, és bepároljuk, vagy bróm alkalmazása esetén a szilárd anyagot szűrjük. Így a megfelelő  $\alpha$ -brómketon-származékot kapjuk.

F-3 Az F-2 lépés reakciótermékének reagáltatása az E-4 lépés reakciótermékével

$\alpha$ -Brómketon (így F-2 lépés reakcióterméke) és E-4 lépés szerinti tioamid 1:1 molarányú keverékét megfelelő oldószerben (általában DMF, de alkalmazható acetonitril és THF is) 70-100 °C hőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig. A reakcióelegyet ezután vizes lúg oldattal (például nátriumkarbonát) mossuk, és megfelelő oldószerrel, például etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így a megfelelő trifluoracetaminotiazolt kapjuk.

F-4 Trifluoracetamid védőcsoport eltávolítása az aminotiazol felszabadításához

A trifluoracetamidcsoporttal védett aminotiazol (például F-3 lépés szerinti reakciótermék) 2 mól/l NaOH/metanol 1:1 elegyben felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük a reakció befejeződéséig. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, a maradékot vízre öntjük, és megfelelő oldószerrel, például 10 % MeOH/diklórmetán eleggyel extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot etilacetát/MeOH 1:1 elegyben oldjuk, majd 4 mól/l HCl/dioxán eleggyel kezeljük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, és így a megfelelő amint kapjuk hidrokloridsó formájában.

Az intermedierek szintézise:

N-5-[N-terc-Butoxikarbonilamino]-2-klórpíridin

47,3 g 6-klórnicotinsav, 89,6 g difenilfoszforilazid és 46 ml trietil-amin 240 ml terc-butanolban felvett oldatát 2,5 órán keresztül nitrogén atmoszférában kevertetés közben refluxáljuk. Az oldatot lehűtjük, és vákuumban bepároljuk. A szirupos maradékot 3 liter 0,33 n vizes nátriumkarbonát oldatra öntjük intenzív kevertetés közben. A csapadékot 1 órán keresztül kevertetjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk, és vákuumban 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 62 g cím szerinti vegyületet kapunk halványbarna szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 144-146 °C.

$\delta$ H [ $^2$ H<sub>6</sub>]-DMSO: 8,25 (1H, d), 7,95 (1H, bd), 7,25 (1H, d), 6,65 (1H, bs), 1,51 (9H, s).

m/z: (M + 1)<sup>+</sup>: 229.

A termék a megfelelően szubsztituált pirido-pirimidin intermedierré alakítható a WO 95/19774 számú irat, *J. Med. Chem.* **39**, 1823-1835 (1996) és *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2221-2226 (1996) szerint. Így állítható elő a 6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-on és 4,6-diklór-pirido[3,4-d]pirinidin.

2-Amino-4-fluor-5-jód-benzoexav

700 ml diklórmetán, 320 ml metanol és 33,35 g (215 mmól) 2-amino-4-fluor-benzoexav oldatához intenzív kevertetés közben 110 g (1,31 mól) szilárd nátriumhidrogénkarbonátot adagolunk, majd részletekben 82,5 g (237 mmól) benziltrimetil-ammonium-diklórjodátot adagolunk hozzá. Az elegyet 48 órán keresztül kevertetjük, majd az oldhatatlan részeket kiszűrjük. A szilárd maradékot 200 ml diklórmetánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot 1 liter etilacetát és 1 liter 0,2 n nátriumhidroxid oldat elegyében oldjuk, majd 2 literes elválasztótölcsérbe töltjük, és extraháljuk. A szerves fázist további 200 ml vízzel mossuk. Az egyesített vizes fázist

zísokat 2 n sósavval megsavanyítjuk, és a kapott csapadékot szűrjük. Vízzel mossuk, és vákuumban 60 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 46,5 g (77 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,04 (d, 1H), 7,1 (s, széles, 2H), 6,63 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 280 (M-1).

4-Fluor-5-jód-izatonsav-anhidrid

0,5 liter vízmentes dioxán, 46 g (164 mmól) 2-amino-4-fluor-5-jód-benzoosav és 97,4 g (492 mmól) triklórmetil-klórformiát mágneses keverővel és visszafolyó hűtővel felszerelt 1 literes gömblombikban felvett elegyét nitrogén atmoszférában 17 órán keresztül kevertetés közben refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk lehűlni, és 1 liter hexánra öntjük. A szilárd anyagot szűrjük, további 0,5 liter hexánnal mossuk, és vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 45,5 g (90 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,86 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 6,84 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 308 (M+1).

4-Klór-6-bróm-kinazolin és 4-klór-6-jód-kinazolin

A vegyületeket a WO 96/09294 számú irat szerint állítjuk elő.

4-Hidroxi-6-jód-7-fluor-kinazolin

0,5 liter dimetilformamid, 45 g (147 mmól) 4-fluor-5-jódizatonsav-anhidrid és 45,92 g (441 mmól) formamidinacetát mágneses keverővel ellátott 1 literes gömblombikban felvett elegyét nitrogén atmoszférában 6 órán keresztül 110 °C hőmérsékleten melegítjük. Az elegyet hagyjuk lehűlni, forgó vákuumbepárlóban egyharmad térfogatra bepároljuk, és a maradékot 3 liter jeges vízre öntjük. A szilárd anyagot szűrjük, 1 liter desztillált vízzel mossuk, és vákuumban 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 38,9 g (91 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,43 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,49 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 291 (M+1).

4-Klór-6-jód-7-fluor-kinazolin-hidroklorid

0,6 liter tionilklorid, 36 g (124 mmól) 4-hidroxi-6-jód-7-fluor-kinazolin és 6 ml dimetilformamid mágneses keverővel ellátott 1 literes gömblombikban felvett elegyét nitrogén atmoszférában 24 órán keresztül enyhén refluxáljuk. Az elegyet hagyjuk lehűlni, bepároljuk, és a sűrű sárgás maradékhoz 0,1 liter diklórmetánt és 0,1 liter toluolt adunk. Az elegyet szárazra pároljuk, és ezt a műveletet további két alkalommal megismételjük. Az így kapott szilárd anyagot 0,5 liter száraz diklórmetánban felvesszük, és 1 órán keresztül kevertetjük. Ezután szűrjük, és a szilárd anyagot kevés diklórmetánnal mossuk. A szűrletet bepároljuk, és a szilárd anyagot vákuumban szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 28,6 g (67 %) cím szerinti vegyületet kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) δ: 8,9,03 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 309 (M+1).

2-Bróm-4-(1,3-dioxolán-2-il)-tiazol

6,56 g (34,17 mmól) 2-bróm-tiazol-4-karbaldehid (A.T. Ung, S.G. Pyne: *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 1395-1407 (1998)) és 5,72 ml (102,5 mmól) etilénlikol 50 ml toluolban felvett elegyét Dean-Stark feltétlen 18 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan (15 % etilacetát/hexán) tisztítjuk. Így 6,03 g sárga szilárd anyagot kapunk.

m/z: 236-238.

4-(1,3-Dioxolán-2-il)-5-(tributilón)-tiazol

6,4 g (27,14 mmól) 2-bróm-4-(1,3-dioxolán-2-il)-tiazol 38 ml száraz THF-ben felvev elegeyéhez -78 °C hőmérsékleten és kevertetés közben nitrogén atmoszférában 18,6 ml (29,78 mmól) 1,6 mól/l, hexánban felvett n-butillítiumot csepegtetünk. Az elegeyét 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten hagyjuk, majd 7,35 ml (27,14 mmól) tributilónkloridot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegeyét hagyjuk 0 °C hőmérsékletre melegedni, és 20 ml vízzel higitjuk. A terméket háromszor 100 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumszulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot háromszor 100 ml izohexánnal elkeverjük, és az anyalúgot dekantáljuk, egyesítjük, és bepároljuk. Így 11,88 g barna olajat kapunk.

m/z: 444-450.

Szubsztituált anilin-származékok állíthatók elő a WO 96/09294 számú irat szerint vagy az alábbi eljárás-sal:

1. lépés: Kiindulási nitro-vegyület előállítása

4-Nitrofenolt (vagy megfelelően szubsztituált analógot, így 3-klór-4-nitrofenolt) bázissal, így káliumkarbonáttal vagy nátriumhidroxiddal kezelünk megfelelő oldószerben, így acetonban vagy acetonitrilben. A megfelelő aril- vagy heteroaril-halogenidet hozzáadjuk, és a reakcióelegeyét egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük vagy melegítjük.

A tisztítás:

Az acetonitril fő tömegét vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot víz és diklórmétán között megosztjuk. A vizes fázist kétszer diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített diklórmétános fázisokat vákuumban bepároljuk.

B tisztítás:

Az oldhatatlan részeket kiszűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk, és szilikagélen kromatografáljuk.

2. lépés: Redukció a megfelelő anilin-származékká

A kiindulási nitro-vegyületet katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk légköri nyomáson 5 tömeg% Pd/C katalizátoron megfelelő oldószerben (például etanol, THF vagy ezek elegeye). A redukció befejeződése után az elegeyét Harborlite közegen szűrjük, felesleges mennyiségű oldószerrel mossuk, és a kapott oldatot vákuumban bepároljuk. Kívánt esetben a kapott anilin-származékot sósavval (például dioxános oldatban) a megfelelő hidrokloridsóvá alakítjuk.

Ezzel az eljárással állíthatók elő a következő anilin-származékok:

4-(3-fluorbenziloxi)-anilin; m/z: (M+1)<sup>+</sup> 218

3-klór-4-(2-fluorbenziloxi)-anilin; m/z: (M+1)<sup>+</sup> 252

3-klór-4-(3-fluorbenziloxi)-anilin; m/z: (M+1)<sup>+</sup> 252

3-klór-4-(4-fluorbenziloxi)-anilin; m/z: (M+1)<sup>+</sup> 252

4-benziloxi-3-klór-anilin; m/z: (M+1)<sup>+</sup> 234

és kívánt esetben ezek hidrokloridsói.

4-(Tributilón)tiazol-2-karbaldehid

15,0 g 4-bróm-2-(tributil-ón)-tiazol (T.R. Kelly és F. Lang: *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9293 (1995)) 150 ml THF-ben felvett oldatát nitrogén atmoszférában -85 °C hőmérsékletre hűtjük, és 43 ml 1,7 móli koncentrációjú, pentánban felvett terc-butillítium oldatot adunk hozzá. Az elegyet 30 percen keresztül -85 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd fecskendővel 8,4 g N-formilmorfolint adunk az elegyhez. Ezután 10 percen keresztül -85 °C hőmérsékleten tovább kevertetjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Végül 200 ml vízzel hígítjuk, négyszer 100 ml dietiléterrel extraháljuk, és az egyesített éteres fázisokat vízzel mossuk, nátriumsulfáton szárítjuk, és vákuumban bepárologjuk. A maradékot szilikagélén 10 % éter/izohexán eleggyel eluálva kromatográfiásan tisztítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk sárga olaj formájában.

$\delta$ H [ $^2$ H<sub>6</sub>]DMSO 10,3 (1H, s), 8,29 (1H, s), 1,55 (6H, q), 1,21-1,37 (6H, m), 1,09-1,20 (6H, m), 0,85 (9H, t).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-aminból és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

$\delta$ H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,83 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,21 (s, 2H).

MS m/z: 506 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-aminból és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

$\delta$ H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,83 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,20 (s, 2H).

MS m/z: 490 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-metoxifenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-3-metoxifenil)-aminból és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

$^1$ H NMR 400 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11,29 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,18-7,08 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

MS m/z: 502 (M+1).

6-Jód-(4-benziloxi-3-fluorfenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő 4-benziloxi-3-fluorfenil-aminból és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

$^1$ H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,82 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,18 (s, 2H).

MS m/z: 472 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-aminból és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

$^1$ H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9,77 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,50 (d, 1H),

7,42 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 5,13 (s, 2H).

MS m/z: 472 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő 4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-aminből és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,83 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,21 (s, 2H).

MS m/z: 506 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-aminből és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,83 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 5,20 (s, 2H).

MS m/z: 490 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-metoxifenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-aminből és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,29 (bs, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,18-7,08 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

MS m/z: 502 (M+1).

6-Jód-(4-benziloxi-3-fluorfenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-benziloxi-3-fluorfenil)-aminből és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,82 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,18 (s, 2H).

MS m/z: 472 (M+1).

6-Jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-kinazolin-4-il)-amin

A cím szerinti vegyületet az A eljárással állítjuk elő (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-aminből és 4-klór-6-jód-kinazolinból.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,77 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 5,13 (s, 2H).

MS m/z: 472 (M+1).

(6-Klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-amin

1 g 4,6-diklór-pirido[3,4-d]pirimidin és 1,08 g 4-(3-fluorbenziloxi)-anilin 70 ml acetonitrilben felvett elegyét az A eljárás szerint reagáltatjuk. A terméket szűrve 1,86 g sárga szilárd anyagot kapunk.

m/z: 381 (M+1)<sup>+</sup>.

(6-(5-(1,3-Dioxolán-2-il)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-amin

1,85 g (6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-amin és 3,82 g 5-(1,3-dioxolán-2-

-il)-2-(tributil-ón)-furan 40 ml dioxánban felvett elegyét a B eljárás szerint reagáltatjuk. A reakcióelegyet végül bepároljuk, és a maradékot diklórmetánban szuszpendáljuk. A szuszpenziót celitrétegen szűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. A gumis maradékot hexánnal elkeverve 1,74 g bézs színű szilárd anyagot kapunk.

m/z: 485 (M+1)<sup>+</sup>.

5-(4-(4-(3-Fluorbenziloxi)-fenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-3-karbaldehid

1 g (6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-amin és 1,84 g 5-(tributil-ón)-furan-3-karbaldehid (*J. Org. Chem.* **57(11)**, 3126-3131 (1992)) 35 ml dioxánban felvett elegyét a B eljárás szerint reagáltatjuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot diklórmetánban szuszpendáljuk. A szuszpenziót celitrétegen szűrjük, és bepároljuk. A maradékot hexánnal elkeverve 1 g bézs színű szilárd anyagot kapunk.

m/z: 441 (M+1)<sup>+</sup>.

5-(4-(4-(3-Fluorbenziloxi)-fenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-karbaldehid

500 mg (6-(5-(1,3-dioxolán-2-il)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-amint savval kezelünk a C eljárás szerint. A terméket szűrve 251 mg bézs színű szilárd anyagot kapunk.

m/z: 441 (M+1)<sup>+</sup>.

4-(3-Fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-(2-(metiltio)-etilaminometil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin

125 mg (5-(4-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-karbaldehid és 0,08 ml (metiltio)-etilamin 5 ml diklórmetánban felvett elegyét a D eljárás szerint reagáltatjuk. A reakcióelegyet Bond Elut tölteten tisztítva 80 mg sárga olajat kapunk.

m/z: 516 (M+1)<sup>+</sup>.

A fentiekkel analóg módon állíthatók elő a következő intermedierek:

- (4-benziloxi-3-klórfenil-6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,
- (4-(3-fluor-benziloxi)-3-klórfenil-6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,
- (4-benziloxi-3-brómfenil-6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,
- (4-(3-fluor-benziloxi)-3-brómfenil-6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,
- (4-benziloxi-3-fluorfenil-6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,
- (4-(3-fluor-benziloxi-3-fluorfenil)-6-klór-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin,
- 5-(4-benziloxi-3-klórfenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-karbaldehid,
- 5-(4-(3-fluor-benziloxi)-3-klórfenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-karbaldehid,
- 5-(4-benziloxi-3-brómfenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-karbaldehid,
- 5-(4-(3-fluor-benziloxi)-3-brómfenilamino)-pirido[3,4-d]-6-il)-furan-2-karbaldehid,
- 5-(4-benziloxi-3-fluorfenilamino)-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-2-karboxaldehid,
- 5-(4-(3-fluor-benziloxi)-3-fluorfenilamino)-pirido[3,4-d]-6-il)-furan-2-karbaldehid,
- N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-klór-4-kinazolin-amin,
- N-[4-(3-fluor-benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-klór-4-kinazolin-amin,
- N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-fluor-6-klór-4-kinazolin-amin,
- N-[4-(3-fluor-benziloxi)-3-brómfenil]-7-fluor-6-klór-4-kinazolin-amin,
- N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-fluor-6-klór-4-kinazolin-amin,

N-[4-(3-fluor-benziloxi)-3-fluorfenil]-7-fluor-5-klór-4-kinazolin-amin,  
 5-(4-[4-(benziloxi)-3-klórfenilamino]-7-fluor-kinazolin-6-il)-furan-2-karbaldehid,  
 5-(4-[4-(3-fluor-benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-kinazolin-6-il)-furan-2-karbaldehid,  
 5-(4-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-fluor-kinazolin-6-il)-furan-2-karbaldehid,  
 5-(4-[4-(3-fluor-benziloxi)-3-brómfenil]-7-fluor-kinazolin-6-il)-furan-2-karbaldehid,  
 5-[(4-benziloxi-3-fluorfenil)-7-fluor-kinazolin-6-il]-furan-2-karbaldehid,  
 5-[(4-(3-fluor-benziloxi)-3-fluorfenil)-7-fluor-kinazolin-6-il]-furan-2-karbaldehid.

**Példák:**

**1. példa**

**(4-(3-Fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-(2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin-dihidroklorid [(1) képlet]**

80 mg 4-(3-fluorbenziloxi)-fenil-(6-(5-(2-(metiltio)-etilaminometil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin 9 ml metanolban és 3 ml vízben felvett elegyéhez 153 mg oxont adunk, és 2 napon keresztül szobahőmérsékleten reagáltatjuk. A reakcióelegyet ezután vizes nátriumkarbonát oldat és diklórmetán között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot Bond Elut tölteten tisztítjuk. Ezután hidrokloridsóvá alakítjuk. Így 69 mg sárga szilárd anyagot kapunk.

$\delta$ H [ $^2$ H<sub>6</sub>] DMSO 9,8 (1H, bs), 9,4 (1H, s), 9,3 (1H, s), 8,7 (1H, s), 7,8 (2H, d), 7,3-7,4 (2H, m), 7,0-7,3 (5H, m), 6,8 (1H, d), 5,3 (2H, s), 4,4 (2H, s), 3,5-3,7 (4H, m), 3,1 (3H, s).

m/z: 548 (M+1)<sup>+</sup>.

**2. példa**

**(4-(3-Fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-(2-metánszulfonil-etilamino)-metil)-furan-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin-dihidroklorid [(2) képlet]**

300 mg 5-(4-[4-(3-fluorbenziloxi)-fenil]-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il)-furan-3-karbaldehid és 335 mg 2-metánszulfonil-etilamin 15 ml diklórmetánban felvett elegyét a D eljárás szerint reagáltatjuk. A terméket Bond Elut tölteten tisztítjuk, majd hidrokloridsóvá alakítjuk. Így 110 mg sárga szilárd anyagot kapunk.

$\delta$ H [ $^2$ H<sub>6</sub>] DMSO 9,8 (2H, br), 9,3 (1H, s), 9,0 (1H, s), 8,8 (1H, s), 8,2 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,1-7,8 (7H, m), 7,0 (1H, s), 5,2 (2H, s), 4,1-4,3 (4H, brn), 3,3-3,5 (2H, bs) (H<sub>2</sub>O csúcs takarja), 3,2 (3H, s).

m/z: 548 (M+1)<sup>+</sup>.

**3. példa**

**N-[4-[(3-Fluorbenzil)-oxil]-fenil]-6-[5-[(2-(metánszulfonil)-etil)-amino]-metil]-2-furil]-4-kinazolin-amin [(3) képlet]**

A cím szerinti vegyületet a D eljárással állítjuk elő 0,6 ekvivalens 5-(4-[4-(3-fluorbenziloxi)-anilino]-6-kinazolinil)-furan-2-karbaldehid és 1 ekvivalens 2-metánszulfonil-etilamin alkalmazásával.

$^1$ H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).

MS m/z: 547 (M+1).



**4. példa**

**N-[4-[(3-Fluorbenzil)-oxil]-3-metoxifenil]-6-[5-[(2-(metánszulfonil)-etil)-amino]-metil]-2-furil]-4-kinazolin-amin [(4) képlet]**

A cím szerinti vegyületet a D eljárás szerint állítjuk elő 0,6 ekvivalens 5-(4-{3-metoxi-4-(3-fluorbenziloxi)-anilino}-6-kinazolinil)-furán-2-karbaldehidből és 1 ekvivalens 2-metánszulfonil-etilaminból.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,50-7,08 (m, 8H), 6,84 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H, H<sub>2</sub>O csúcs takarja), 3,10 (s, 3H).

MS m/z: 577 (M+1).

**5. példa**

**N-[4-[(3-Fluorbenzil)-oxil]-3-metoxifenil]-6-[2-[(2-(metánszulfonil)-etil)-amino]-metil]-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin [(5) képlet]**

A cím szerinti vegyületet az F eljárással állítjuk elő 1 ekvivalens 6-jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-3-metoxifenil)-kinazolin-4-ilamin, 1 ekvivalens 2-etoxivínil-tributílon, 1 ekvivalens N-brómszukcinimid és 1 ekvivalens N-(trifluoracetil)-N-(metánszulfoniletil)-aminometiltio-amid alkalmazásával.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CD<sub>3</sub>OD): 9,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).

MS m/z: 594 (M+1)<sup>+</sup>, 592 (m-1)<sup>-</sup>.

**6. példa**

**N-[4-[(3-Fluorbenzil)-oxil]-fenil]-6-[2-[(2-(metánszulfonil)-etil)-amino]-metil]-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin [(6) képlet]**

A cím szerinti vegyületet az F eljárással állítjuk elő 1 ekvivalens 6-jód-(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-kinazolin-4-il-amin, 1 ekvivalens 2-etoxivínil-tributílon, 1 ekvivalens N-brómszukcinimid és 1 ekvivalens N-(trifluoracetil)-N-(metánszulfoniletil)-aminometiltio-amid alkalmazásával.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CD<sub>3</sub>OD): 9,44 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).

MS m/z: 564 (M+1)<sup>+</sup>, 562 (m-1)<sup>-</sup>.

**7. példa**

**N-[4-(Benziloxi)-3-fluorfenil]-6-[2-[(2-(metánszulfonil)-etil)-amino]-metil]-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin [(7) képlet]**

A cím szerinti vegyületet az F eljárással állítjuk elő 6-jód-(4-benziloxi)-3-fluorfenil)-kinazolin-4-il-amin, 1 ekvivalens N-(trifluoracetil)-N-(metánszulfoniletil)-aminometiltio-amid, 1 ekvivalens 2-etoxivínil-tributílon, 1 ekvivalens N-brómszukcinimid és 1 ekvivalens N-(trifluoracetil)-N-(metánszulfoniletil)-aminometiltio-amid alkalmazásával.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CD<sub>3</sub>OD): 9,41 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,36b (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,85

(m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).

MS m/z: 564 (M+1)<sup>+</sup>, 562 (m-1).

**8. példa**

**N-(3-Fluor-4-((3-fluorbenzil)-oxil)-fenil)-6-[5-((2-(metánszulfonil)-etil)-amino)-metil]-2-furil]-4-kinazolin-amin [(8) képlet]**

A cím szerinti vegyületet a D eljárással állítjuk elő 0,6 ekvivalens 5-(4-(3-fluor-4-(3-fluorbenziloxi)-anilino)-6-kinazolinil)-furan-2-karbaldehidből és 1 ekvivalens 2-metánszulfonil-etilaminból.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,61 (bs, 2H), 9,28 (bs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,2-7,38 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,45 (m, 2H, H<sub>2</sub>O csúcs takarja), 3,16 (s, 3H).

MS m/z: 565(M+1).

**9. példa**

**N-(3-Fluor-4-((3-fluorbenzil)-oxil)-fenil)-6-[2-((2-(metánszulfonil)-etil)-amino)-metil]-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolin-amin [(9) képlet]**

A cím szerinti vegyületet az F eljárással állítjuk elő 1 ekvivalens 6-jód-4-(1-benzil-1H-indazol-5-il)-kinazolin-4-il-amin, 1 ekvivalens 2-etoxivinil-tributil-ón, 1 ekvivalens N-brómszuczinimid és 1 ekvivalens N-(trifluoracetil)-N-(metánszulfoniletil)-aminometiltio-amid alkalmazásával.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (CD<sub>3</sub>OD): 9,28 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).

MS m/z: 582 (M+1)<sup>+</sup>, 580 (m-1).

**10. példa**

**N-(3-Fluor-4-benziloxifenil)-6-[5-((2-(metánszulfonil)-etil)-amino)-metil]-4-furil]-4-kinazolin-amin [(10) képlet]**

A cím szerinti vegyületet a D eljárással állítjuk elő 0,6 ekvivalens 5-(4-(3-fluor-4-benziloxianilino)-6-kinazolinil)-furan-2-karbaldehidből és 1 ekvivalens 2-metánszulfonil-etilaminból.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,83 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48-7,31 (m, 7H), 7,26 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,44 (m, 2H, H<sub>2</sub>O csúcs takarja), 3,12 (s, 3H).

MS m/z: 547 (M+H<sup>+</sup>).

**11. példa**

**N-(3-Klór-4-benziloxifenil)-6-[5-((2-(metánszulfonil)-etil)-amino)-metil]-4-furil]-4-kinazolin-amin [(11) képlet]**

A cím szerinti vegyületet a D eljárással állítjuk elő 0,6 ekvivalens 5-(4-(3-klór-4-benziloxianilino)-6-kinazolinil)-furan-2-karbaldehidből és 1 ekvivalens 2-metánszulfonil-etilaminból.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,71 (bs, 2H), 9,45 (bs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

MS m/z: 563 (M+H<sup>+</sup>).

**12. példa**

**N-(3-Klór-4-[(3-fluorbenzil)-oxil]-fenil)-6-[5-[[2-(metánszulfonil)-etil]-amino]-metil]-2-furil]-4-kinazolin-amin [(12) képlet]**

A cím szerinti vegyületet a D eljárással állítjuk elő 0,6 ekvivalens 5-(4-(3-klór-4-(3-fluorbenziloxi)-anilino)-6-kinazolinil)-furan-2-karbaldehidből és 1 ekvivalens 2-metánszulfonil-etilaminból.

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,60 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,82 (bs, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,40 (m, 2H, H<sub>2</sub>O csúcs takarja), 3,12 (s, 3H).

MS m/z: 581 (M+H<sup>+</sup>).

**További példák:**

Analog módon a megfelelő kiindulási anyagokból állíthatók elő az 1-9. számú listában felsorolt többi vegyület és ezek hidrokloridsói.

**Biológiai adatok:**

A találmány szerinti vegyületek fehérje tirozin kináz inhibitor hatékonyságát szubsztrátum foszforilezési vizsgálattal és sejtszaporodási vizsgálattal ellenőriztük.

**Szubsztrátum foszforilezési vizsgálat:**

A szubsztrátum foszforilezési vizsgálatot c-erbB-2 és c-erbB-4 intracelluláris doménjeinek baculovirus által expresszált rekombináns szerkezetein végezzük, amelyek konstitutív módon aktívak. Másik szubsztrátumként szolubilizált A431 sejtmembránokból izolált EGFr enzimet alkalmazunk. A vizsgálat során mérjük az izolált enzimek képességét ATP-ből származó g-foszfátnak egy biotinilezett szintetikus peptidben (Biotin-GluGluGluGluTyrPheGluLeuVal) található tirozin maradékokra történő átvitelének katalizálásában. A szubsztrátum foszforilezése a következő két eljárás valamelyikével detektálható.

a) c-ErbB-2, c-ErbB-4 vagy EGFr enzimet inkubálunk 30 percen keresztül szobahőmérsékleten 10 mmól/l MnCl<sub>2</sub>, 10 mmól/l ATP és 5 mmól/l peptid, valamint vizsgált hatóanyag (5 mmól/l DMSO törzsoldatból hígítva, végső DMSO koncentráció 2 %) 40 mmól/l HEPES pufferben (pH = 7,4) felvett elegyében. A reakciót EDTA hozzáadásával (végső koncentráció 0,15 mmól/l) megállítjuk, és a mintát streptavidinnel bevont 96-mérőhelyes lemezre visszük. A lemezt mossuk, és a peptiden található foszfortirozin szintjét europiummal jelölt antifoszfortirozin antitest alkalmazásával mérjük, és időbeni feloldással működő fluoreszcens technikával detektáljuk.

b) ErbB-2 enzimet 50 percen keresztül szobahőmérsékleten inkubálunk 15 mmól/l MnCl<sub>2</sub>, 2 mmól/l ATP, mérőhelyenként 0,25 mCi [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP, 5 mmól/l peptid szubsztrátum és vizsgált hatóanyag (10 mmól/l DMSO törzsoldatból hígítva, végső DMSO koncentráció 2 %) 50 mmól/l MOPS pufferben (pH = 7,2) felvett elegyében. A reakciót 2,5 mg/ml streptavidinnel bevont SPA gyöngyökkel (Amersham Inc.), 50 mmól/l ATP-vel, 10 mmól/l EDTA-val és 0,1 % TX-100-zal kiegészített 200 ml PBS hozzáadásával megállítjuk. A mikroütráló lemezeket lezárjuk, és az SPA gyöngyöket legalább 6 órán keresztül hagyjuk ülepedni. Az SPA jelet Packard Topcount 96-mérőhelyes lemez szcintillációs számlálón (Packard Instrument Co., Meriden, CT, USA) mérjük.

Az eredményeket az 1A. táblázatban (1. és 2. példa) és az 1B. táblázatban (3-12. példa) adjuk meg IC<sub>50</sub> érték formájában.

1A. táblázat

| Példaszám | erbB2 (b) | EGF-r (a) |
|-----------|-----------|-----------|
| 1.        | +++       | +++       |
| 2.        | ++        |           |

1B. táblázat

| Példaszám | erbB2 (b) |
|-----------|-----------|
| 3.        | +++       |
| 4.        | +++       |
| 5.        | ++        |
| 6.        | +++       |
| 7.        | +++       |
| 8.        | +++       |
| 9.        | +++       |
| 10.       | +++       |
| 11.       | +++       |
| 12.       | +++       |

| IC <sub>50</sub> értéke | Szimbólum |
|-------------------------|-----------|
| <0,10 μmól/l            | +++       |
| 0,10-1,0 μmól/l         | ++        |
| 1,0-10,0 μmól/l         | +         |
| >10,0 μmól/l            | -         |
| nincs adat              | ND        |

Celluláris vizsgálat: Metilén Blue növekedés gátlás vizsgálata

Humán mellkasrák (BT474), fej- és nyakrák (HN5) és gyomorrák (NS7) sejtvonalakat tenyésztünk 10 % magzati borjúsérummal (FBS) kiegészített, alacsony glükóztartalmú DMEM közegben (Life Technologies 12320-032) 37 °C hőmérsékleten 10 % CO<sub>2</sub> és 90 % levegő összetételű nedvesített légkörben inkubátorban. Az SV40-nel transzformált HB4a humán emlő epitéliás sejtvonalat humán H-ras cDNS-sel (HB4a r4.2) vagy humán c-erbB-2 cDNS-sel (HB4a c5.2) transzfektáljuk. A HB4a klónokat 10 % FBS-sel, 5 μg/ml inzulinnal, 5 μg/ml hidrokortizonnal és 50 μg/ml higromicin B szelekciós szerrel kiegészített RPMI közegben tenyésztjük. A sejte-

ket tripszin/EDTA alkalmazásával betakarítjuk, és hemocitóméteren megszámláljuk. A sejteket 100 ml megfelelő közegben az alábbi sűrűséggel 96-mérőhelyes szövettenyésztő lemezekre (Falcon 3075) viaszuk:

- BT474            10 000 sejt/mérőhely,
- HN5             3 000 sejt/mérőhely,
- N87             10 000 sejt/mérőhely,
- HB4a c5.2       3 000 sejt/mérőhely,
- HB4a r4.2       3 000 sejt/mérőhely.

A következő napon a vizsgált hatóanyagot 100 mg/ml gentamicinnel kiegészített DMEM közeggel hígítjuk a kívánt végső koncentráció kétszeres értékéig 10 mmól/l DMSO törzsoldatból. Ezekből a hígításokból mérőhelyenként 100 ml mennyiséget adagolunk a lemezeken lévő 100 ml közeghez. Kontrollként 0,6 % DMSO-t tartalmazó közeget alkalmazunk. A DMEM közeggel hígított hatóanyagokat a sejtvonalakhoz, köztük a HB4a r4.2 és HB4a c5.2 sejtvonalakhoz adagoljuk. A DMSO végső koncentrációja minden mérőhelyen 0,3 %. A sejteket 37 °C hőmérsékleten és 10 % CO<sub>2</sub> légkörben inkubáljuk 3 napon keresztül. A közeget leszívjuk, és a sejt biomassza megbecsüléséhez a sejteket mérőhelyenként 100 µl metilén blue festékkel (Sigma M9140, 0,5 % etanol/víz 50:50 elegyben) megfestjük. Ezután szobahőmérsékleten legalább 30 percen keresztül inkubáljuk. A festéket eltávolítjuk, a lemezeket enyhe vízárammal öblítjük, és levegőn szárítjuk. A festéknek a sejtekből történő felszabadításához 100 µl szolubilizáló oldatot (1 % N-lauroil-szarkozin nátriumsó, Sigma L5125, PBS-ben) adunk, és a lemezeket mintegy 30 percen keresztül enyhén rázzuk. Az optikai sűrűséget 620 nm hullámhosszon mérjük mikrolemez leolvasón. A sejtnövekedés százalékos gátlását a hordozóval kezelt kontrollhoz viszonyítva számoljuk. A sejtnövekedés 50 %-os gátlásához szükséges hatóanyag koncentrációt (IC<sub>50</sub>) nem-lineáris regresszió alapján (Levenberg-Marquardt) törtéző interpolálással az

$$y = V_{max} * (1 - (x / (K + x))) + Y2$$

egyenlet alapján határozzuk meg, ahol

K        jelenti az IC<sub>50</sub> értéket.

A találmány szerinti vegyületek IC<sub>50</sub> értékét µmól/l mértékegységben kifejezve a különböző tumor sejtvonalakra a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

| Példa-szám | HB4a erB2 | HB4a<br>ras | BT474 | HN5 | N87 |
|------------|-----------|-------------|-------|-----|-----|
| 1.         | +++       | +           | +++   | +++ | +++ |
| 2.         | +++       | +           | +++   | +++ | +++ |
| 3.         | +++       | ++          | +++   | +++ | +++ |
| 4.         | +++       | ++          | +++   | +++ | +++ |
| 5.         | +++       | -           | +++   | ++  | +++ |
| 6.         | +++       | -           | +++   | +++ | +++ |
| 7.         | +++       | -           | +++   | +++ | +++ |
| 8.         | +++       | ++          | +++   | +++ | +++ |
| 9.         | +++       | -           | +++   | +++ | +++ |
| 10.        | +++       | ++          | +++   | +++ | +++ |
| 11.        | +++       | +           | +++   | +++ | +++ |
| 12.        | +++       | -           | +++   | +++ | +++ |

| IC <sub>50</sub> értéke | Szimbólum |
|-------------------------|-----------|
| <5 µmól/l               | +++       |
| 5-25 µmól/l             | ++        |
| 25-50 µmól/l            | +         |
| >50 µmól/l              | -         |
| nincs adat              | ND        |

**Szabadalmi igénypontok**

1. (I) általános képletű vegyületek, és ezek sói vagy szolvátjai, a képletben
- Y jelentése CR<sup>1</sup> és V jelentése N vagy
- Y jelentése CR<sup>1</sup> és V jelentése CR<sup>2</sup>,
- R<sup>1</sup> jelentése CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-Ar- általános képletű csoport, ahol
- Ar jelentése furán vagy tiazol gyűrű, amelyek adott esetben egy vagy kettő halogénatommal, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituálva lehetnek,
- R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport,
- R<sup>3</sup> jelentése benzilcsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenzilcsoport, benziloxycsoport, piridilmetilcsoport, piridilmetoxycsoport, fenoxycsoport, benziloxycsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenziloxycsoport vagy benzoilszulfonilcsoport,
- R<sup>4</sup> jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, vagy az R<sup>4</sup> csoport hiányzik, ahol vagy (a) R<sup>3</sup> jelentése 3-fluorbenziloxycsoport és/vagy (b) R<sup>4</sup> jelentése halogénatom és a fenil gyűrű 3-helyzetében található,
- és ahol a halogénatom fluoratom, klóratom vagy brómatom.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, melyek képletében R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy metoxycsoport.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, melyek képletében Ar jelentése szubsztituátlan furán vagy tiazol gyűrű.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyek képletében
- R<sup>3</sup> jelentése benzilcsoport, piridilmetilcsoport, fenoxycsoport, benziloxycsoport, halogén-, dihalogén- vagy trihalogénbenziloxycsoport vagy benzoilszulfonilcsoport.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyek képletében az R<sup>4</sup> csoport hiányzik.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyek képletében a fenilcsoport az R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoportokkal együtt (3-fluorbenziloxi)-fenilcsoportot képez.
7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyek képletében a fenilcsoport az R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> csoportokkal együtt 3-fluorbenziloxi-3-klórfenilcsoportot, benziloxi-3-klórfenilcsoportot, benziloxi-3-fluorfenilcsoportot vagy 3-fluorbenziloxi-3-fluorfenilcsoportot képez.
8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyületek:
- (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;
- (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;
- N-{4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;
- N-{4-[(3-fluorbenzil)oxi]-3-metoxifenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;
- N-{4-[(3-fluorbenzil)oxi]-3-metoxifenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

N-{4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-{3-fluor-4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;  
 N-{3-fluor-4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-{3-klór-4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;  
 és ezek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyületek:

N-{4-(benziloxi)-3-fluorfenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-{3-fluor-4-benziloxifenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-4-furil]-4-kinazolinamin;  
 N-{3-klór-4-benziloxifenil}-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-4-furil]-4-kinazolinamin;  
 és ezek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyületek:

(4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-5-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-5-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(4-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-2-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-fenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-2-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin;



(4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 (4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-kinazolin-4-il)-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolin-amin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-brómfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;  
 N-[4-(3-fluorbenziloxi)-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

és ezek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyületek:

(4-benziloxi-3-klórfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-benziloxi-3-fluorfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-benziloxi-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;  
 (4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;

(4-benziloxi-3-fluorfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-amin;

(4-benziloxi-3-klórfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin;

(4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(2-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-tiazol-4-il)-kinazolin-4-il)-amin;

(4-benziloxi-3-brómfenil)-(6-(5-((2-metánszulfonil-etilamino)metil)-furán-2-il)-kinazolin-4-il)-amin;

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-metoxi-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

N-[4-(benziloxi)-3-klórfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-brómfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

N-[4-benziloxi-3-fluorfenil]-7-fluor-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etilamino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

és ezek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyület:

N-(3-klór-4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil)-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

és ennek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyület:

N-(3-klór-4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil)-6-[2-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-4-il]-4-kinazolinamin;

és ennek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező következő vegyület:

N-(3-bróm-4-[(3-fluorbenzil)oxi]fenil)-6-[5-({[2-(metánszulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-kinazolinamin;

és ennek sói vagy szolvátjai, előnyösen farmakológiailag alkalmazható sói.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely egyszerre c-erbB-2 és EGF-R receptor kináz inhibitor.

16. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy az alábbi lépéseket tartalmazza:

(a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben Y' jelentése CL' és V' jelentése N vagy Y' jelentése CL' és

$V'$  jelentése  $CR^2$ , ahol  $R^2$  jelentése az 1. igényponthoz megadott, és  $L$  és  $L'$  jelentése lehasadó csoport, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatva, a képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése az 1. igényponthoz megadott, egy (IV) általános képletű vegyülettel alakítunk, és ezután

(b) megfelelő egy vagy több reagenssel reagáltatva az  $L'$  lehasadó csoportot  $R^1$  csoportra cseréljük, és kívánt esetben

(c) a kapott (I) általános képletű vegyületet megfelelő reagenssel más (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk.

17. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

(a) egy 16. igénypont szerinti (IV) általános képletű vegyületet megfelelő egy vagy több reagenssel egy (VIII) általános képletű vegyülettel alakítunk, a képletben  $R^3$  és  $R^4$  jelentése az 1. igényponthoz megadott,  $V''$  jelentése  $CT$  és  $V''$  jelentése  $N$  vagy  $Y''$  jelentése  $CT$  és  $V''$  jelentése  $CR^2$ , ahol  $R^2$  jelentése az 1. igényponthoz megadott és  $T$  jelentése megfelelően funkcionális csoport, és

(b) megfelelő egy vagy több reagenssel reagáltatva a  $T$  csoportot  $R^1$  csoportra cseréljük, és kívánt esetben

(c) a kapott (I) általános képletű vegyületet megfelelő reagenssel más (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk.

18. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazza egy vagy több gyógyszerészeti hordozóanyag vagy segédanyag mellett.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény dózis egység formájában, amely a (I) általános képletű vegyületet vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját vagy szolvátját 70-700 mg mennyiségben tartalmazza.

20. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai terápiában történő alkalmazásra.

21. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy ezek farmakológiailag alkalmazható sói vagy szolvátjai alkalmazása c-erbB-2 és/vagy EGF-R fehérje tirozin kináz aktivitás által közvetített betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

22. A 21. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyület 15. igénypont szerinti vegyület.

23. A 21. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyület a 12-14. igénypontok bármelyike szerinti vegyület.

24. A 21-23. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás rák és rosszindulatú tumor kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

25. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák mellrák.

26. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák nem-kissejtes tüdő rák.

27. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák hólyag rák vagy gyomor rák.

28. A 21-23. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás psoriasis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

**DANUBIA**

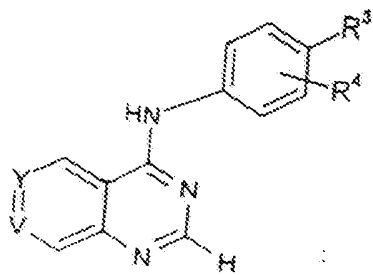
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Schláfer László

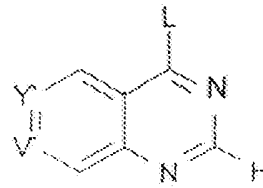
szabadalmi ügyvivő

+ k lap rajz

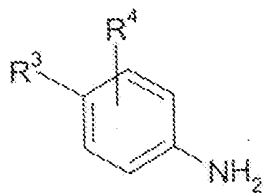
mc

MEGADÁS ALAPJÁUL  
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

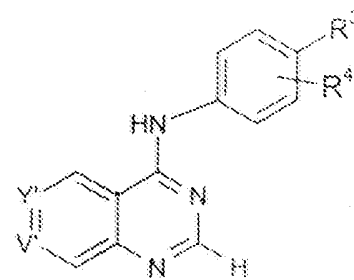
(I)



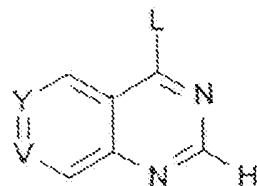
(II)



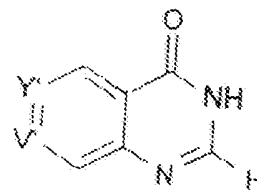
(III)



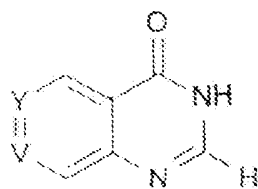
(IV)



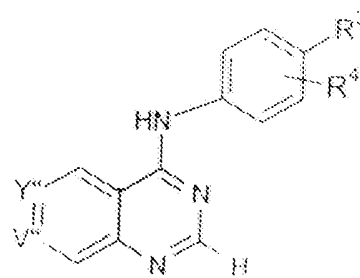
(V)



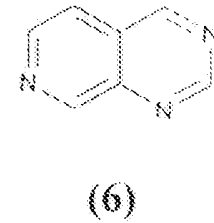
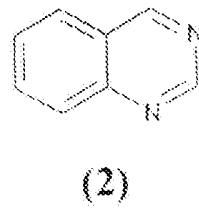
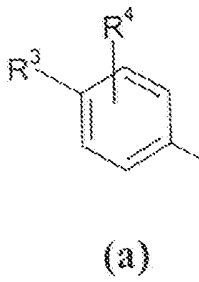
(VI)



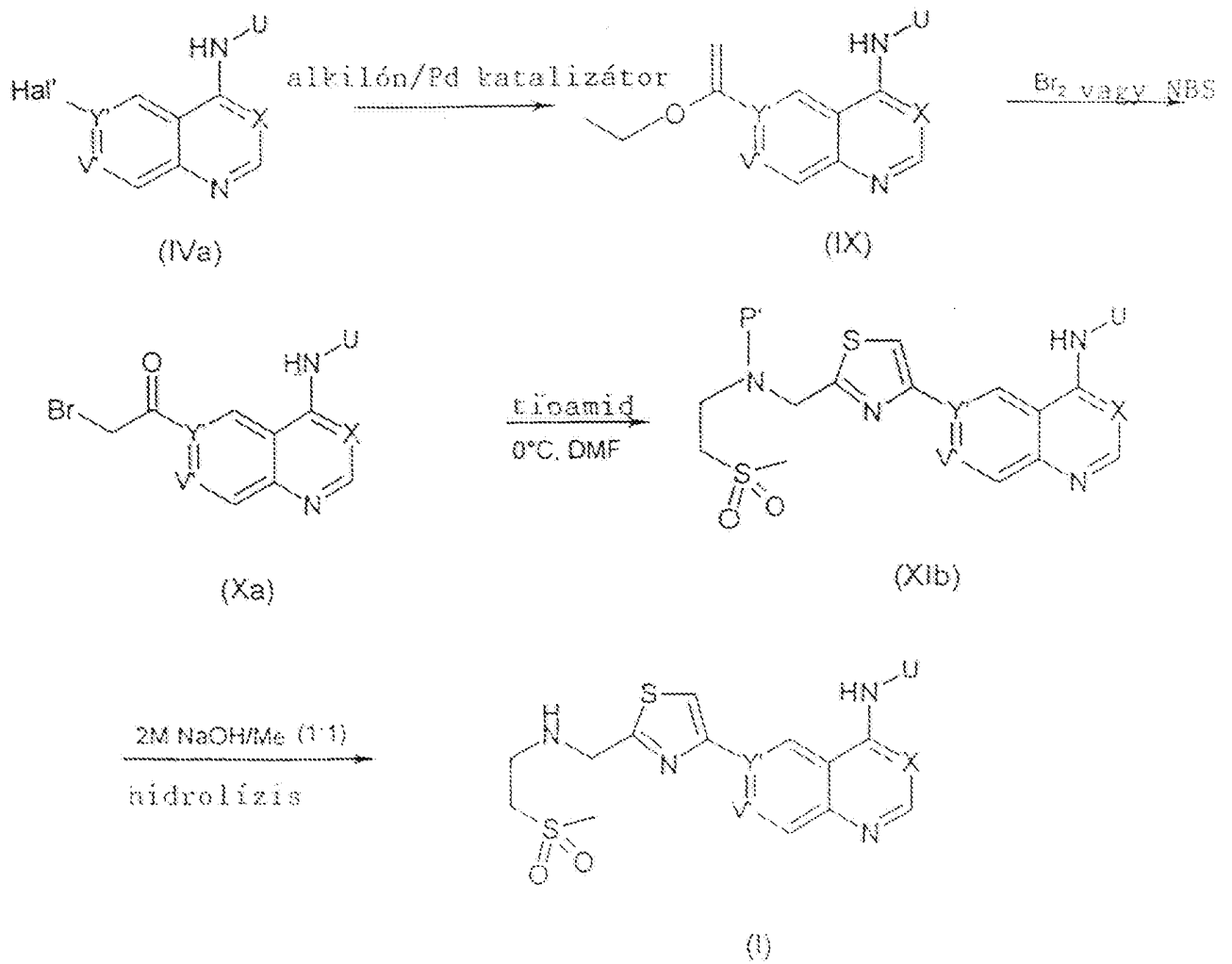
(VII)



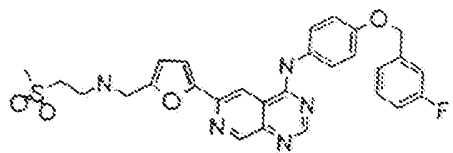
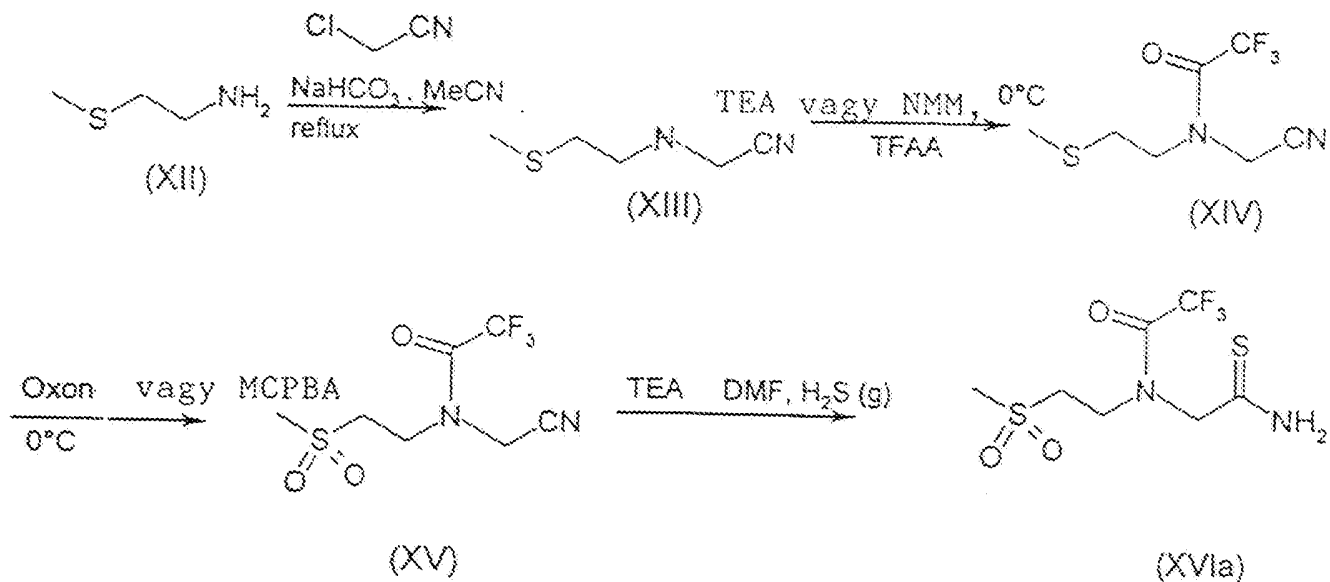
(VIII)



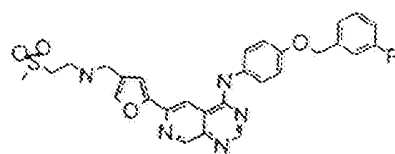
### A reakcióvázlat



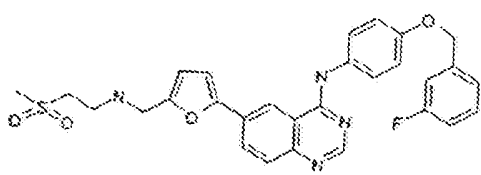
**B reakcióvázlat**



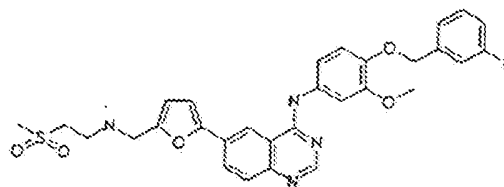
(1)



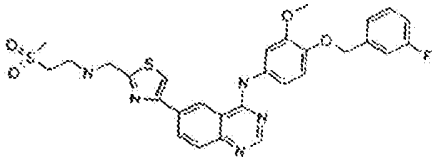
(2)



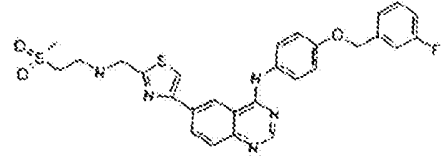
(3)



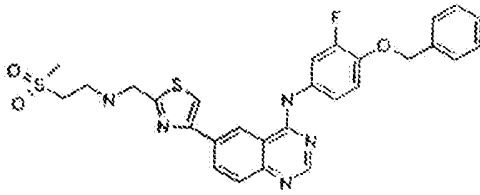
(4)



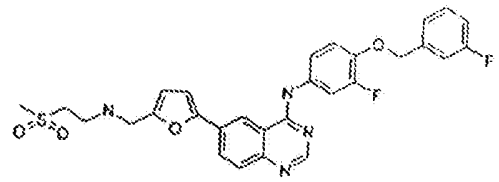
(5)



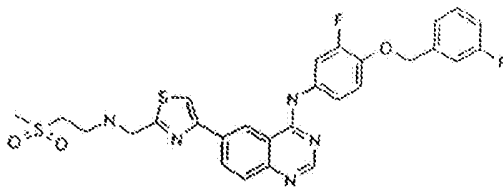
(6)



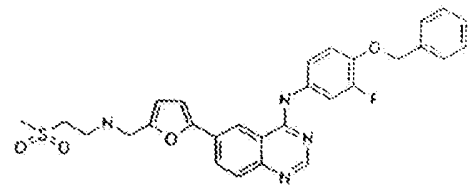
(7)



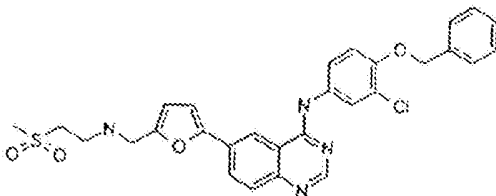
(8)



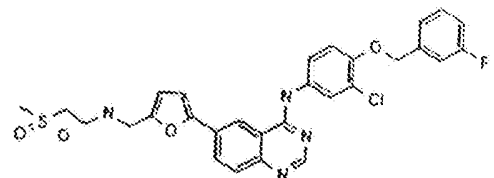
(9)



(10)



(11)



(12)